

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 468

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques BAYLE

Né le 6 mai 1910, à Limoges (Haute-Vienne).

Les Accidents Anaphylactiques Mortels

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques BAYLE

Né le 6 mai 1910, à Limoges (Haute-Vienne).

Les Accidents Anaphylactiques Mortels

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert LEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FISSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
	LOEPEP.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	Maurice VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD ... Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY. } Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 VELTER. } Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Que sa vie soit pour moi un exemple !

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui a bien voulu nous faire le grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CALMETTE

Médecin Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Naugeat (Hte-Vienne).

Qui m'a fait bénéficier de ses enseignements dans les débuts de mes études médicales. Qu'il trouve ici le faible témoignage de ma très grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. RAYMOND

Professeur de Clinique Chirurgicale à l'Ecole de Médecine de Limoges.

Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de ma vive reconnaissance pour m'avoir toujours si aimablement accueilli et si utilement conseillé.

A NOS MAÎTRES DE L'HÔPITAL DE LIMOGES

A NOS CAMARADES DE SALLE DE GARDE

I. — INTRODUCTION

Les accidents anaphylactiques mortels sont extrêmement rares et leur existence ne peut en aucun cas entrer en ligne de compte lorsqu'il s'agit d'établir les indications d'une sérothérapie spécifique; d'autant moins qu'il existe des moyens efficaces de prévenir et de traiter les accidents anaphylactiques graves.

L'étude de ces manifestations est cependant d'un très grand intérêt pratique et doctrinal : en effet, par leur étiologie, il est permis de chercher à reconnaître les circonstances qui donnent aux accidents anaphylactiques une gravité particulière; par le résultat des essais thérapeutiques, il est possible de tirer des indications préventives et curatives très précises. D'autre part, l'étude anatomique et histologique fournit des documents extrêmement précieux sur le choc anaphylactique de l'homme. Enfin, dans certains cas, l'intérêt de ces accidents peut prendre un aspect médico-légal.

D'autre part, nous aurons à discuter le rôle de l'anaphylaxie, dans certaines morts subites où classiquement l'anaphylaxie ne joue aucun rôle. Telle est par exemple la « mort thymique » des classiques.

Nous avons cherché à réunir quelques observations d'accidents anaphylactiques mortels avec compte

rendu d'autopsie : nous exposerons d'abord ces faits. Puis nous chercherons à dégager quelques constatations générales sur les circonstances étiologiques, les symptômes, l'anatomie pathologique, le mécanisme et le traitement de ces accidents.

II. — OBSERVATIONS

Nous avons pu réunir huit observations de mort par accidents anaphylactiques, dont sept comportant un compte rendu d'autopsie. Nous commencerons par une des plus typique; celle que le Docteur Jean DE-ROIDE a publié en 1925 :

OBSERVATION I.

Il s'agit d'une fillette âgée de 5 ans qui se pique au pied avec un clou. Le lendemain, comme la plaie était enflammée et que son pied lui faisait mal, le docteur pratique une injection préventive de sérum antitétanique. Deux minutes après l'injection, l'enfant porte les mains à son cou, devient livide, violacée, les conjonctives injectées, pouls imperceptible. Pendant plus d'une heure : respiration artificielle, massage transpariétal du cœur, injections d'adrénaline intramusculaires, puis intracardiaques. Rien à faire. Mort.

Dans ce cas, l'enfant n'avait jamais reçu antérieurement d'injections d'un sérum ou d'une albumine étrangère. Elle n'avait jamais été malade. Elle portait toutefois le poids d'une lourde hérédité névropathique.

Cette première observation pose le problème d'une manière indiscutable : accident mortel instantané après une injection de sérum.

OBSERVATION II (DEAN).

Il s'agit d'un homme de 22 ans sans antécédents pathologiques, qui reçoit en 1917, successivement des injections de sérum de cheval le 30 mars, le 4 avril, le 20 avril et le 2 mai. Cette dernière injection de 500 cm³ est pratiquée à 11 heures; presque immédiatement le sujet se sent très mal, il vomit, son visage se cyanose; rapidement la respiration devient difficile; le pouls est bientôt imperceptible; de l'œdème apparaît aux lèvres et aux paupières; et, en dépit du traitement institué, la mort survient à 12 h. 10.

L'autopsie, à vrai dire, ne montre pas d'importantes modifications macroscopiques. L'auteur signale cependant que le foie est congestionné, de couleur pourpre, que les poumons, apparemment normaux, présentent une légère congestion dans la partie postérieure des lobes inférieurs et enfin que les sinus cérébraux sont dilatés. Par ailleurs, le cœur, l'estomac, l'intestin, les surrénales, le pancréas, le rein et les viscères pelviens ne montrent aucune apparence de lésion récente.

Il est remarquable de noter par contre dès cet examen macroscopique une atteinte du système lymphatique : en effet, les amygdales sont hypertrophiées, les ganglions cervicaux, sont également hypertrophiés et pâles; semblables adénopathies sont notées également dans les aisselles, dans le médiastin et dans le mésentère.

DEAN ne manque pas de remarquer qu'il n'existe dans son cas aucun vestige de thymus.

L'examen histologique, s'est montré plus signifi-

catif et il permit de préciser l'atteinte du foie, du poumon et du système lymphatique.

Les lésions hépatiques sont très variables d'un endroit à un autre, mais le caractère le plus important est une congestion intense : les sinusoides sont dilatés, gorgés de sang : l'auteur établit la formule blanche du sang contenu dans le foie, 594 ‰ de mononucléaires contre 406 ‰ de polynucléaires; parmi ceux-ci, les éosinophiles sont particulièrement abondants et représentent 124 ‰ du nombre total des globules blancs. L'auteur insiste sur cette accumulation de leucocytes dans le foie, et y cherche l'explication de leucopénie qui s'observe dans le sang périphérique au cours des accidents anaphylactiques.

Après cette congestion si particulière du foie, le deuxième élément des lésions hépatiques est représenté par une infiltration du tissu conjonctif par un nombre énorme de leucocytes : c'est ainsi que la section des espaces portes apparaît comme un nodule circulaire formé de leucocytes, parmi lesquels il est difficile de reconnaître les canaux biliaires et les vaisseaux sanguins.

Enfin, dernier point à noter dans l'aspect du foie, il existe des altérations de la cellule hépatique elle-même. Celle-ci est en effet plus ou moins hypertrophiée, et son noyau, prenant mal les colorants, donne un aspect de vacuité.

Le poumon paraît normal en certaines régions; ailleurs deux sortes de lésions s'observent, très inégalement réparties; il s'agit d'abord de zone d'atélec-

tasie ou au contraire d'emphysème avec même parfois rupture de la paroi alvéolaire. En second lieu, il existe, là aussi, une dilatation marquée des capillaires qui contiennent de nombreux leucocytes avec un pourcentage élevé d'éosinophiles; en quelques endroits, de petites hémorragies ont même eu lieu.

Les ganglions lymphatiques offrent l'aspect d'une inflammation chronique avec épaissement de leur capsule et de leurs travées conjonctives et hyperplasie du tissu lymphoïde; mais en outre, ils portent la marque d'une congestion intense et ils contiennent de nombreux capillaires bourrés de globules rouges.

Dans la rate, les corpuscules de Malpighi paraissent plus développés que normalement; par ailleurs, l'organe présente un certain degré de congestion.

Les autres viscères sont normaux, et, exception faite de l'estomac et du pancréas, ne présentent aucun degré de dilatation capillaire.

En résumé, il s'agit d'un homme jeune, sans antécédents pathologiques, apparemment en bonne santé, qui a reçu des injections répétées de sérum de cheval, et qui, à l'occasion d'une réinjection subit des accidents immédiats et meurt 70 minutes après l'injection; l'autopsie révèle des lésions chroniques des ganglions lymphatiques et montre une congestion aiguë du foie d'un aspect très particulier.

Nous nous sommes étendus sur cette observation parce qu'elle relate un cas remarquablement pur d'anaphylaxie sérique mortelle et qu'elle comporte un compte rendu nécropsique particulièrement détaillé. Nous pourrions être plus bref sur les autres.

OBSERVATION III (BOUGHTON).

Il s'agit d'un homme de 29 ans qui est sujet à des manifestations anaphylactiques lorsqu'il se trouve à proximité de chevaux : il fait alors notamment des crises d'asthme.

L'auteur ayant pratiqué une injection intraveineuse d'une faible quantité de sérum de cheval, observe deux minutes après une crise d'asthme typique, s'accompagnant très vite d'un état général alarmant. La mort survient au bout de trois quart d'heures, en dépit des injections répétées d'adrénaline.

L'autopsie révèle une intense congestion des viscères abdominaux; l'intestin grêle est rouge brillant, les vaisseaux sous-muqueux sont dilatés; le péritoine pariétal est injecté; il n'y a pas d'exsudation péritonéale. Les poumons sont distendus et emphysémateux; le poumon gauche présente une petite aire hémorragique. Quelques pétéchies sont relevées sur le péricarde. Quelques hémorragies sous-séreuses sont signalées à l'estomac; le rein est hyperémié; mais le foie paraît plus pâle que normalement.

L'examen histologique montre dans le poumon une hyperémie passive modérée; pas d'œdème. Il existe quelques hémorragies interstitielles, les artères présentent une paroi épaissie. Le foie est le siège d'un œdème marqué avec un certain degré d'hyperémie passive, c'est le rein qui offre les lésions les plus marquées, avec œdème de l'épithélium des tubes contournés et un degré considérable de dégénérescence cellulaire. L'hyperémie passive est très marquée et de nombreuses hémorragies interstitielles sont notées. Les surrénales contiennent aussi quel-

ques points hémorragiques. La rate, siège d'une certaine hyperémie passive, est remarquable par l'épaississement de ses parois artérielles et par les nombreux éosinophiles qu'elle contient.

En somme, il s'agit d'un accident mortel provoqué en moins d'une heure par une injection intraveineuse d'une très faible quantité de sérum de cheval chez un sujet anaphylactisé à ce sérum. L'examen anatomique révèle une vasodilatation importante dans le territoire splanchnique.

OBSERVATION IV (GURD et EMRYS-ROBERTS).

Il s'agit d'un homme de 30 ans, qui reçoit, à l'occasion de blessures légères multiples, 5 cm³ de sérum antitétanique, par voie sous-cutanée, au bout de 2 h. 15, le blessé vomit, il est pris de diarrhée sanglante; l'examen révèle un degré modéré de collapsus; au bout de cinq heures, l'état s'est aggravé : les vomissements et les selles sanglantes se sont répétées; en outre, le malade se plaint d'une violente céphalée; à l'examen on se trouve en présence d'un malade dyspnéique et cyanosé, la peau est le siège d'un léger œdème avec érythème; il existe une certaine défense abdominale; le pouls est à 104. Au bout de 12 heures, un état de collapsus grave s'installe. La peau est à la fois cyanotique et érythémateuse; le pouls n'est plus perceptible; mais l'auscultation du cœur montre une fréquence de 160 à 170. En dépit d'une thérapeutique active, la mort survient en moins de 24 heures, dans un état de collapsus cardio-vasculaire : cœur à 180, respiration à 50 par minute, œdème cyanotique généralisé, extrémités froides; les vomissements et la diarrhée n'ont pas cessé.

L'autopsie, pratiquée 4 heures après la mort, montre

sur les poumons d'innombrables taches purpuriques sous-pleurales d'un diamètre au plus égal à 5 mm.; semblables taches s'observent, quoique moins nombreuses sous la plèvre pariétale. Le poumon apparaît lui-même de couleur gris-rougeâtre; à la coupe s'écoule un exsudat sanguinolent, et là encore existent de nombreuses petites taches purpuriques. Le cœur présente également de nombreuses petites taches analogues sous le revêtement péricardique. Le foie et les reins sont congestionnés, la rate pèse 150 gr.; le pancréas, les surrénales sont d'apparence normale; à noter une hypertrophie des ganglions mésentériques.

L'examen histologique révèle dans le poumon des lésions assez hétérogènes : là, les alvéoles sont comprimés, ici, au contraire distendus avec rupture de leur parois, ailleurs la trame pulmonaire est même désorganisée et la cavité est bourrée de globules rouges, de fibrine et de sérum; les bronchioles sont contractées. Enfin il existe dans tous les viscères une congestion accentuée des petits vaisseaux, particulièrement importante dans le foie et les reins.

En résumé, cette observation est remarquable autant par la faible dose de sérum et la voie sous-cutanée que par la lenteur d'évolution des accidents mortels. Il paraît certain que la résorption progressive de petites quantités de sérum a entretenu et aggravé progressivement les accidents; il nous paraît à ce propos utile d'insister dès maintenant sur l'avantage qu'il y aurait, surtout lorsqu'il y a quelques raisons de redouter des accidents de ce genre, à pratiquer l'injec-

tion de sérum sur un segment de membre qu'il serait aisé d'exclure de la circulation par un garrot placé dès le début des manifestations alarmantes et qu'il serait possible ensuite de relâcher progressivement ou d'une façon intermittente. C'est un procédé qui semble avoir fait sa preuve au cours des nombreux essais de désensibilisation d'asthmatique par des extraits protéiniques.

OBSERVATION V (MENDELOFF).

Il s'agit d'un homme de 25 ans atteint de méningite méningococcique grave. Avant de lui injecter la dose totale de sérum antiméningococcique, intraveineuse, l'auteur pratique des injections fractionnées sous la peau : d'abord 0,5 cm³; cinq minutes après apparaissent cinq vastes plaques urticariennes : 3 sur l'abdomen, 1 à chaque aisselle. Puis, de demi-heure en demi-heure sont successivement introduits sous la peau 1 cc., puis 2 cc., enfin 5 cc., sans que de nouveaux symptômes soient notés. L'injection de 30 cm³ de sérum antiméningococcique dilué dans un volume égal d'eau physiologique et additionné de 1 cm³ d'adrénaline au 1 0/100 est alors pratiquée dans la veine; mais l'injection n'est pas terminée, quand, brusquement, le pouls devient irrégulier, le malade se cyanose, la peau se refroidit; et bientôt le cœur s'arrête, en dépit de 2 injections de 1 cm³ d'adrénaline au 1 0/100.

Dans le compte rendu d'autopsie, l'auteur paraît s'attacher surtout aux lésions déterminées par la méningite cérébro-spinale. Relevons cependant, comme pouvant être rapportées au choc anaphylactique mortel de nombreuses pétéchies sur l'intestin grêle.

En résumé, chez un sujet atteint de méningite céré-

bro-spinale, une injection de 30 cm³ de sérum détermine la mort en quelques minutes. Remarquons que les injections préalables de sérum ont été ici sans effet préventif; peut-être faut-il tenir compte comme témoin d'une forte sensibilisation, de l'apparition au cours de ces injections préalables de vastes placards urticariens.

OBSERVATION VI (SHEPPE).

SHEPPE rapporte l'histoire d'un homme de 30 ans qui reçoit 1.500 unités antitoxiques de sérum antitétanique et qui meurt 20 minutes après l'injection ayant présenté une dyspnée vive avec un état d'anxiété et de douleur sous-sternale.

A l'autopsie, l'auteur constate que les poumons ne se collabent pas à l'ouverture du thorax; cependant un fragment flotte sur l'eau comme normalement. D'ailleurs leur surface gris claire, et plus lisse que normalement, présente des aires d'emphysème aisément reconnaissable.

Le foie paraît normal, mis à part un certain degré de congestion.

Les autres viscères : pancréas, reins, rate paraissent normaux.

L'examen histologique du poumon révèle une dilatation alvéolaire considérable que l'auteur ne peut que comparer à l'érythème sénile; par endroit les parois alvéolaires sont rompues; ailleurs les lésions sont caractérisées surtout par une infiltration leucocytaire.

En somme il s'agit d'une anaphylaxie sérique rapi-

dement mortelle par bronchospasme et emphysème aigu.

OBSERVATION VII (BULLOWA et JACOBI).

Cette observation concerne une petite fille de 8 ans, atteinte d'angine diphtérique. Elle reçoit par voie intraveineuse 5.000 unités antitoxiques de sérum antidiphtérique; aussitôt elle est prise de vomissements abondants et d'une grande dyspnée inspiratoire, comme si, disent les auteurs, un corps étranger obstruait les bronches. Malgré une injection intraveineuse d'adrénaline, le cœur défaille rapidement, devient irrégulier et s'arrête bientôt; les mouvements respiratoires s'arrêtent ensuite.

L'autopsie pratiquée 7 heures après la mort, montre des poumons de couleur rouge diffuse et atteint d'emphysème. Le cœur droit est très augmenté de volume; il s'agit très vraisemblablement de dilatation et non d'hypertrophie. L'auteur précise que le ventricule droit a doublé de volume, que l'oreillette droite a triplé de volume. Le cœur gauche au contraire est vide et collabé, comme s'il n'avait plus reçu de la petite circulation la quantité normale de sang qu'elle lui envoie.

L'examen histologique du poumon montre un emphysème généralisé : tous les alvéoles sont distendus et vides; et en maint endroit les parois alvéolaires sont rompus. Les bronchioles sont rétrécies. Mais surtout, fait sur lequel nous croyons devoir insister, les artérioles ont leurs parois épaissies, et leur lumière se trouve rétrécie; ne faut-il pas voir dans cette modification si particulière l'origine du barrage de la

petite circulation qui semble avoir été la cause de la défaillance aiguë du cœur ? L'examen histologique du foie montre d'abord par place quelques sinusoïdes bourrés de globules rouges. Les cellules hépatiques paraissent hypertrophiées, leur cytoplasme est granuleux et acidophile, leurs enclaves glycogéniques ont disparu, leurs noyaux sont petits et basophiles. Les cellules de Kuppfer sont normales. Les espaces portes contiennent des veines larges, arrondies, pleines de globules rouges; les artères au contraire ont leurs parois épaisses et leur lumière est parfois si étroite qu'elle est à peine discernable.

La rate est le siège d'une congestion nette avec œdème modéré des corpuscules. Semblable congestion des capillaires se retrouve enfin en d'autres viscères : rein, cerveau, surrénales.

Voici donc une observation particulièrement intéressante où, semble-t-il, la mort est le fait d'une défaillance aiguë du cœur, qu'il n'est pas invraisemblable de rattacher à un barrage de la petite circulation.

OBSERVATION VIII (ZISKIND et SCHATTENBERG).

Ces auteurs ont publié en 1938 sous le nom de « choc anaphylactique fatal chez l'homme » l'observation d'un accident mortel survenu en réalité à la suite d'une injection de vaccin. La nature anaphylactique de cet accident mériterait peut-être d'être discuté et c'est d'ailleurs le cas aussi pour certaines observations publiées par divers auteurs de langue anglaise sous des titres analogues. Nous avons cru

cependant intéressant de résumer brièvement ici cette observation.

Il s'agit d'une femme de 39 ans qui est venue consulter pour des manifestations articulaires assez imprécises que les auteurs ont cru devoir traiter par une série d'injections intraveineuses de vaccin antityphoïdique. Il est permis de se demander si une thérapeutique aussi choquante était légitime. La première injection de 0,06 cc. détermine une simple poussée fébrile; mais la seconde de 0,15 cc. pratiquée quelques jours plus tard détermine la mort en une demi-heure.

L'autopsie montre que les poumons, modérément emphysémateux ne se collabent pas à l'ouverture du thorax; il existe un léger degré de congestion des bases. La surface pleurale est parsemée de taches pétechiales. Le poids respectif des poumons est de 475 et 350 gr. Une congestion de tous les viscères est notée, foie, reins, tractus gastro-intestinal, vaisseaux mésentériques, vaisseaux cérébraux.

L'examen histologique du poumon montre en certaines zones des alvéoles dilatés avec parfois rupture de leurs parois; ailleurs au contraire les alvéoles sont comprimés; apatis, sans toutefois qu'il y ait collapsus complet et les capillaires voisins sont gorgés de sang; ailleurs enfin les alvéoles sont pleins de sérum et de globules rouges ou encore de leucocytes parmi lesquelles les mononucléaires sont prédominants.

Dans le foie, les sinusoides sont gorgés de sang, les veines centrales sont dilatées, congestionnées, ainsi que les rameaux de la veine porte. Les cellules de Kuppfer sont augmentées de volume. Les cellules hépatiques ont parfois un cytoplasme granuleux et vacuolaire.

La rate présente des corpuscules de Malpighi élargis. Enfin les auteurs ont noté que le thymus existait encore chez cette femme de 39 ans.

Telles sont les huit observations de choc anaphylactique mortel que nous avons cru intéressant de grouper. Elle représentent à peu près d'ailleurs le tiers de la totalité des observations publiées comportant un compte rendu d'autopsie.

Nous ne prétendons évidemment pas être complet : cependant nous ne pouvons passer sous silence quelques autres publications particulièrement intéressantes que nous résumerons très brièvement :

LESNÉ et RICHET rapportent deux observations de mort subite après primo-injection de sérum antidiphthérique.

N'oublions pas non plus les cas rapportés par VORSIN, E. TERRIEN, CARRIÈRE et LEREBoullet dont le tableau est très analogue mais où la mort survient après un temps variant de quelques minutes jusqu'à vingt heures après l'injection.

DAVID et WILLIATTE rapportent un cas d'accident séro-anaphylactique grave 19 ans après la première injection de sérum : à l'occasion d'une hémorragie utérine une injection de sérum de cheval est pratiquée; aussitôt s'installe un état extrêmement alarmant : angoisse, dyspnée, cyanose, collapsus cardiaque, vomissements, diarrhée, urticaire. Cependant la mort est évitée, grâce à des injections intraveineuses répétées d'adrénaline.

CORCKET rapporte un accident mortel consécutif à l'emploi de sérum antitétanique chez un jeune homme de 17 ans; il s'agit d'accidents locaux apparus 4 jours après l'injection sous-cutanée de 20 cm³ de sérum : douleur, puis rougeur extensive, enfin vaste placard érysypélateux. En même temps état général grave avec fièvre à 40°, langue rôtie, faciès tiré, prostration, délire, hallucinations. Enfin apparaît une escarre large comme une paume laissant écouler une abondante sérosité fétide. La mort survient au 10^e jour après l'injection, dans un état de cachexie aiguë. L'auteur discute la possibilité d'accidents septiques. Ne peut-on pas se demander s'il ne s'agit pas plutôt d'un phénomène d'Arthus; en effet l'aspect érysipélateux, l'escarre suggère ce diagnostic, et la cachexie même rappelle la classique description d'Arthus chez le lapin.

III. — ETIOLOGIE

Dans ce chapitre nous devons d'abord rappeler *l'extrême rareté* des accidents mortels anaphylactiques chez l'homme. PARKER, posant dès 1913, la question de savoir si le danger est suffisant pour limiter l'emploi de la sérothérapie, établit, que l'issue mortelle est observée 1 fois sur 70.000.

L'agent causal de l'anaphylaxie mortelle peut être tout d'abord un sérum thérapeutique et l'on voit le sérum antitétanique responsable d'un certain nombre de cas. Mais il peut s'agir aussi d'un essai de désensibilisation d'asthmatique, par exemple, par des extraits protéiniques et notamment d'extrait pollinique : la littérature américaine fournit de nombreux exemples d'accidents graves survenus dans ces circonstances. Telle est par exemple l'observation de JOYCE : il s'agit d'un homme de 40 ans, atteint depuis 10 ans de fièvre des foins et d'asthme ; à l'occasion d'un traitement de désensibilisation par injection d'extrait protéinique, brusquement le malade est pris de dyspnée, il se cyanose, le pouls est défaillant, des râles d'œdème pulmonaire apparaissent. Au bout d'une minute le malade a perdu connaissance, sa respiration s'est arrêtée, le pouls n'est plus perçu. Des convulsions toniques généralisées apparaissent alors ; et

seules des injections intracardiaques répétées d'adrénaline évitent la mort qui semblait imminente.

Il peut s'agir aussi d'autres extraits protidiques : par exemple certains extraits hépatiques sont particulièrement anaphylactogènes. Ainsi l'on voit qu'il s'agit surtout d'accidents de thérapeutique et s'il faut se garder de restreindre les indications de la sérothérapie spécifique par crainte d'accident, par contre, certaines thérapeutiques à base de sérum non spécifiques et surtout certaines méthodes d'injections de protéides chez les malades anaphylactisés, doivent être employées, croyons-nous, avec une juste appréciation des bénéfices à espérer et des risques à courir.

Mais d'autres fois, il ne s'agit pas de l'introduction thérapeutique d'une protéide : tel est peut-être les cas des accidents graves observés parfois à la suite de piqûres de guêpes, ou de contact avec certaines espèces de coelentérés (méduses).

Enfin une place à part doit être faite à l'anaphylaxie grave d'origine alimentaire; en réalité, il est rare que celle-ci se présente avec le même caractère de pureté, et aussi avec la même brutalité que l'anaphylaxie par introduction parentérale, et les cas mortels paraissent encore plus exceptionnels.

La voie d'introduction du sérum a évidemment une grande importance : la voie intraveineuse est la plus redoutable et certains accidents mortels ont pu être attribués à la blessure accidentelle d'un vaisseau. Cependant il semble qu'aucune voie d'introduction ne protège tout à fait des accidents graves; et dans la

statistique de LAMSON, on relève 3 cas de séroanaphylaxie mortelle après une injection sous-cutanée.

La quantité de sérum injectée n'a pas une importance considérable : des accidents mortels ont été signalés après l'introduction de quelques centimètres cubes.

C'est le terrain qui a évidemment le rôle majeur lorsqu'il s'agit d'anaphylaxie. Nous voyons qu'il s'agit surtout d'individus jeunes et plus souvent hommes que femmes; mais n'est-ce pas simplement parce que ces sujets sont plus exposés aux blessures et subissent par suite plus fréquemment que d'autres la sérothérapie antitétanique ? Ce qui est important, c'est la notion d'un état anaphylactique : tantôt on apprend en effet que le malade a déjà reçu une injection de sérum : dans une observation il s'est écoulé 19 ans entre les deux injections. D'autres fois il est établi que le sujet était sensibilisé aux protéines d'origine équine : tel est le cas de certains asthmatiques dont les crises sont uniquement provoquées par la présence de chevaux et chez lesquels l'injection de sérum de cheval détermine des accidents redoutables. D'après BOUGHTON, 4 % des asthmatiques sont anaphylactisés au sérum de cheval. A côté de cette sensibilisation d'origine aérienne, certains auteurs ont invoqué une sensibilisation d'origine digestive et ont attribué à l'hippophagie certains accidents sériques graves. Mais il faut bien reconnaître que très fréquemment l'origine de la sensibilisation échappe au clinicien : et c'est alors que l'on parle d'idiosyn-

crasie, d'allergie, mots qui, à vrai dire, perdent de leur précision à force d'être employé pour désigner des états différents.

Le rôle du terrain dans ces accidents anaphylactiques mortels a été envisagé à un point de vue particulier par certains auteurs américains (WALDBOTT) qui insistent sur l'hypertrophie du thymus. Ces auteurs vont même jusqu'à se demander si la classique mort subite décrite chez les sujets dont la glande thymique a persisté ne serait, pas elle-même de nature anaphylactique. Les arguments de WALDBOTT sont les suivants : Sur 15 cas de choc séro-anaphylactique, l'auteur a constaté 8 fois une hypertrophie du thymus. Dans 8 cas de mort subite chez des asthmatiques, il y avait 8 fois hypertrophie du thymus et des ganglions lymphatiques; chez les enfants atteints d'asthme ou d'autres manifestations « allergiques », le développement exagéré des ganglions lymphatiques et du thymus paraît plus fréquent. Dans les familles où s'observent des manifestations « allergiques » il existe parfois des cas de mort subite, surtout chez les enfants, étiquetés « mort thymique ». Enfin, dans la description originale du status thymico-lymphatique (Feer 1919) il est fait mention de plusieurs éléments qui doivent être considérés aujourd'hui comme « allergiques » tels que eczéma, œdèmes brusques et fugaces, colite mucomembraneuse, fièvre des foins.

Il est difficile de juger la valeur de ces arguments, qui, à vrai dire, manquent parfois de précision : la définition des manifestations « allergiques » est de-

venue en effet tellement incertaine particulièrement dans la littérature américaine, qu'il est aisé d'y faire entrer une grande partie de la pathologie. Par ailleurs il est certain que cette hypertrophie thymique ne paraît pas une condition nécessaire du choc anaphylactique mortel : nombre d'auteurs en effet signalent expressément dans leurs observations qu'ils ont trouvé le thymus dans un état normal de régression. L'argument peut être le plus sérieux en faveur de l'étiologie anaphylactique de la mort dite thymique est tiré de l'analogie des lésions observées dans ce cas et dans les observations de séro-anaphylaxie mortelle.

IV. — CLINIQUE

A. — Accidents immédiats.

Il s'agit en règle d'accidents *immédiats* : brusquement alors souvent que l'injection n'est pas encore terminée, le malade ressent un malaise soudain et les accidents vont alors se dérouler selon des types qu'il est possible de schématiser en plusieurs tableaux souvent intriqués en pratique.

I. — *Accidents de collapsus cardio-vasculaire.*

Le malade a pâli brusquement, son pouls, d'abord irrégulier, s'accélère, et devient rapidement imperceptible; la tension artérielle, si l'on prenait le temps de la mesurer, se montrerait effondrée. Mais le malade a déjà perdu connaissance, parfois des convulsions généralisées apparaissent, témoin de l'anémie aiguë des centres, et si l'injection d'adrénaline qui doit toujours être prête, n'a pu être pratiquée immédiatement intracardiaque, et répétée dans les minutes suivantes, plusieurs fois s'il est nécessaire, la mort est inévitable. Le cœur cesse de battre et les mouvements respiratoires s'arrêtent ensuite.

II. — *Accidents d'asphyxie aiguë.*

Le malade est pris immédiatement d'une angoisse respiratoire terrible, sa face se cyanose, les conjonctives sont injectées; il fait de violents efforts inspiratoires, d'ailleurs inefficaces comme si un corps étranger venait d'obstruer les bronches; parfois une légère expectoration spumeuse apparaît aux lèvres; le cœur se ralentit. Cette fois encore, il faut de toute urgence pratiquer l'injection d'adrénaline; sinon le malade va perdre connaissance et l'issue fatale sera annoncée par la tachycardie et l'effondrement tensionnel. Ici les mouvements respiratoires s'arrêtent d'abord, le cœur continuant à battre quelques instants.

III. — *Accidents de défaillance cardiaque droite aiguë.*

Le tableau clinique, là encore, est marqué par une grande dyspnée inspiratoire; mais la tension générale s'effondre d'emblée, le cœur est d'emblée irrégulier et rapide, une douleur épigastrique ou dans l'hypocondre droite témoigne sans doute d'une congestion aiguë du foie, le cœur s'arrête bientôt; les mouvements respiratoires quelques instants après.

B. — *Accidents prolongés.*

C'est un cas beaucoup plus exceptionnel; mais il peut s'observer par exemple à la suite d'une injec-

tion sous-cutanée de sérum dans un territoire qu'il est impossible d'isoler circulatoirement sur la pose d'un garrot.

Le début n'est pas immédiat : c'est au bout d'une heure ou deux que les premiers troubles se manifestent : il s'agit par exemple d'un vomissement, d'une diarrhée parfois sanglante, le malade souffre de céphalée; l'examen révèle une hypo-tension déjà importante. L'état va s'aggraver lentement, si l'on ne pratique pas des injections d'adrénaline.

C'est surtout dans ces formes, qu'on aura le loisir d'observer les manifestations cutanées : érythème prurigineux, parfois exanthème scarlatiniforme généralisé, plus souvent placards d'urticaire immenses, extensifs, qui prennent un aspect particulier du fait de la cyanose croissante et aboutissent souvent à un œdème cyanotique généralisé.

C'est aussi dans ces formes qu'il sera possible de pratiquer un examen complet du malade : ainsi l'examen de l'abdomen révélera parfois une douleur hépatique provoquée par la palpation, plus souvent une défense abdominale progressive, que justifie peut-être la vasodilatation splanchnique et surtout le purpura péritonéal en voie de consitution. A l'examen du poumon, on sera souvent surpris chez ce malade dyspnéique et cyanosé, de ne constater l'apparition d'aucun râle, parfois au contraire, le murmure vésiculaire s'atténue et disparaît, alors que la sonorité pulmonaire reste normale. Les examens répétés de l'appareil cardio-vasculaire permettent de suivre l'ac-

célération progressive du cœur, la chute croissante de la tension artérielle : c'est cet examen cardio-vasculaire qui commande la thérapeutique, c'est-à-dire les injections répétées d'adrénaline, et qui permet de fonder un pronostic.

C'est dans ces formes enfin que des erreurs de diagnostic peuvent quelquefois être commises : une brusque ascension thermique à 40°, une défense abdominale particulièrement nette, les vomissements, une exacerbation de la raideur de la nuque chez un méningitique orienteront différemment le diagnostic.

Si la thérapeutique adrénalinique est insuffisante, la mort surviendra dans ces formes en moins de 12 heures dans un état de collapsus cardiovasculaire avec tachycardie, refroidissement des extrémités, vomissements, diarrhée.

Phénomène d'Arthus grave.

L'aspect du phénomène d'Arthus est bien connu chez l'homme, et, en règle, cette plaque pseudo-phlegmoneuse apparue 1 à 3 jours après la réinjection de sérum, disparaît en quelques jours sans complication.

Il peut arriver cependant, semble-t-il, que l'évolution puisse se faire vers l'escharrification et qu'elle comporte alors un cortège de signes généraux graves pouvant compromettre la vie du sujet; ce tableau rappelle d'ailleurs fidèlement la description des accidents anaphylactiques du lapin par Arthus.

Nous rappelons ici l'observation si intéressante de CORCKET : l'accident local apparaît 4 jours après l'injection, s'accompagne de fièvre (39°), évolue vers une vaste escarre, et entraîne la mort en 10 jours après un tableau de cachexie aiguë.

En pratique, les accidents mortels sont des accidents immédiats de réinjection. Si, en clinique, les divers schémas précédents peuvent s'intriquer, ils peuvent être grandement modifiés selon l'état antérieur du sujet.

Enfin, à l'occasion de ces formes étiologiques et sans prendre parti au sujet du mécanisme pathogénique ne conviendrait-il pas d'évoquer les manifestations graves et parfois fatales, que l'on a enregistré à l'époque où l'on espérait trouver dans l'emploi de la tuberculine le traitement de la tuberculose : les phthisiologues de l'époque ont rapporté la brutalité de ces accidents où les manifestations générales (fièvre, collapsus), s'ajoutaient à la congestion des lésions locales pour rendre parfois en quelques instants l'état du malade extrêmement critique.

Remarquons à ce propos que récemment, HOCHWALD, en utilisant des doses infiniment plus faibles et chaque fois adaptées à la susceptibilité du malade par une épreuve préalable a pu reprendre cette méthode thérapeutique sans danger, et, semble-t-il, avec des résultats intéressants.

Ainsi, il est évident que le diagnostic de ces accidents sériques graves se présentera très différemment

chez un diphtérique ou un méningitique, chez un sujet ayant reçu une blessure peut-être tétanigène, ou enfin chez un asthmatique sensibilisé au sérum de cheval : chez ce dernier l'anaphylaxie grave prendra l'aspect d'une crise d'asthme mortel.

V. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. — Lésions aiguës pouvant être attribuées au choc anaphylactique.

Ces lésions sont différentes selon les cas et permettent d'individualiser plusieurs types anatomo-pathologiques qui d'ailleurs peuvent être en pratique plus ou moins intriqués.

I. — *Lésions en rapport avec une vasodilatation aiguë des viscères abdominaux.*

Dès l'ouverture de l'abdomen, l'aspect des anses grêles apparaît caractéristique. L'intestin est rouge brillant, des vaisseaux sont saillants et dilatés; souvent de multiples taches purpuriques parsèment le revêtement séreux tant viscéral que pariétal, mais il n'existe pas d'exsudation péritonéale.

Tous les viscères abdominaux sont plus ou moins congestionnés : l'estomac présente quelquefois des hémorragies sous-séreuses, la rate, volumineuse, révèle à l'examen histologique une congestion des sinus, et un œdème des corpuscules de Malpighi. Les reins, souvent particulièrement altérés, se montrent hyperémiés, et le microscope y décèle un œdème de l'épithé-

lium des tubes contournés, ainsi que des hémorragies interstitielles.

Mais c'est l'atteinte hépatique qui est le plus souvent caractéristique de ce tableau anatomo-pathologique. Le foie est volumineux, congestionné, d'une teinte rouge presque purpurique. L'examen histologique montre une congestion massive des sinusoides dans lesquels les leucocytes et particulièrement les éosinophiles sont anormalement nombreux. Les cellules hépatiques plus ou moins hypertrophiées présentent des altérations cytoplasmiques et nucléaires. Les cellules de Kupffer paraissent au contraire peu touchées. Les espaces portes enfin sont infiltrés de leucocytes, les artérioles ont leur lumière rétrécie, les veines au contraire sont larges et distendues.

II. — *Lésions pulmonaires.*

A l'ouverture du thorax, deux faits peuvent être notés : les surfaces pleurales sont parsemées de pétéchies, les poumons ne se collabent pas. A la coupe le parenchyme pulmonaire, gris clair, présente des aires d'emphysème et par place des zones congestives, injectées de sang. L'examen histologique montre que les images sont très diverses selon la région considérée : par endroit, les alvéoles sont distendus, ailleurs, au contraire, ils sont tassés et comprimés. Ça et là, les alvéoles ont été envahis par du liquide d'œdème contenant des cellules épithéliales et des leucocytes; ailleurs existent de petits foyers hémorragiques. Enfin les petites bronches paraissent rétrécies.

En somme, deux caractères paraissent surtout à retenir : l'existence de lésions alvéolaires en rapport vraisemblablement avec le spasme bronchiolique et les efforts respiratoires et d'autre part une congestion plus ou moins considérable des capillaires pulmonaires.

III. — *Distension du cœur droit.*

Une forme anatomo-pathologique spéciale mérite peut-être d'être individualisée ici ; nous y remarquons une distension considérable des cavités droites du cœur, et il est possible qu'un rétrécissement très particulier de la lumière des vaisseaux pulmonaires expliquent cette distension cardiaque par un barrage de la petite circulation.

B. — **Modifications anatomiques en rapport avec le terrain.**

Les auteurs insistent dans leurs examens anatomiques sur deux faits d'ailleurs inconstants :

1) Persistance du thymus chez l'adulte, son hypertrophie chez l'enfant.

2) L'hypertrophie des ganglions lymphatiques en général.

I. — *Etat du thymus.*

WALDBOTT qui cherche à expliquer la mort thy-mique par un choc anaphylactique survenu sur un

terrain particulier, a été tout naturellement amené à étudier l'état du thymus au cours des chocs anaphylactiques mortels : il constate alors que sur 15 observations de mort survenue à la suite d'une injection de sérum, 7 fois, a été notée une hypertrophie du thymus et des ganglions lymphatiques.

II. — *Etat des ganglions lymphatiques.*

Outre un état de congestion aigu, les auteurs signalent très fréquemment une hypertrophie ancienne de tous les ganglions lymphatiques avec épaissement conjonctif de la capsule et des travées, ainsi qu'une hyperplasie du tissu lymphoïde.

VI. — PATHOGENIE

Deux questions doivent être examinées au sujet du mécanisme des accidents anaphylactiques mortels de l'homme : quel est le mécanisme de la mort ? Est-ce que les faits constatés permettent d'éclairer le mécanisme de l'anaphylaxie chez l'homme ?

A. — Mécanisme de la mort.

Plusieurs mécanismes ont pu être déduits des observations cliniques et anatomiques, et leurs combinaisons est naturellement possibles.

I. — *Vaso-dilatation splanchnique.*

C'est un mécanisme fréquent : brusquement une quantité considérable de sang est appelée dans les territoires viscéraux et les leucocytes sont particulièrement nombreux dans le sang : ainsi s'expliquent l'hypotension périphérique et la leucopénie, ainsi est provoquée l'anémie des centres cérébraux dont la réaction se manifeste sous l'aspect de crises convulsives généralisées ; ainsi apparaît enfin une défaillance aiguë du cœur qui travaille « à vide » et qui, après de nombreuses irrégularités cessera de battre, avant l'arrêt des mouvements respiratoires.

II. — *Broncho-constriction.*

Les petites bronches se resserrent brusquement : c'est le mécanisme qui rend compte de la dyspnée atroce de ces malades, des lésions pulmonaires observées, et de la mort par asphyxie avec arrêt des mouvements respiratoires précédant l'arrêt du cœur. C'est vraisemblablement le mécanisme de la crise d'asthme mortelle.

III. — *Barrage de la petite circulation.*

Nous n'insisterons pas sur cette pathogénie que nous avons déjà eu l'occasion de signaler : ici le cœur droit est forcé et il cède très précocement.

B. — *Mécanisme du choc anaphylactique chez l'homme.*

WIDAL et ses élèves ont bien établi que ces phénomènes de choc anaphylactique ou de choc primitif sont liés à un état de déséquilibre colloïdal des humeurs de l'organisme, en particulier du sérum sanguin.

Les recherches expérimentales pratiquées sur les animaux de laboratoire nous ont appris que tout se passe au moment du choc anaphylactique, comme si certaines substances étaient brusquement déversées dans la circulation; antithrombine expliquant l'incoagulabilité transmissible du sang; substances semblables à l'histamine, rendant compte de la vasodilata-

tion, et des contractions des muscles lisses. Ces mêmes recherches ont montré aussi que chez chaque espèce animale le choc anaphylactique prenait un caractère bien différent : chez le chien par exemple le territoire splanchnique (intestin et surtout foie) prend une importance particulière et c'est le foie qui semble produire la majeure partie du toxique anaphylactique; chez le cobaye au contraire, c'est le poumon qui joue ce rôle privilégié, et la mort est chez lui le fait de la broncho-constriction. Enfin, chez le lapin, COCA a depuis longtemps insisté sur la distension du cœur droit comme étant la cause de la mort.

Ces acquisitions expérimentales étaient-elles valables pour l'homme ? Nous venons de voir que les faits cliniques et anatomiques nous ont conduit aux trois mêmes schémas pathogéniques; et sans faire de parallèle trop strict nous pouvons conclure, semble-t-il, que le mécanisme du choc anaphylactique de l'homme est analogue tantôt à celui que l'on observe chez le chien, tantôt à celui du cobaye, tantôt à celui du lapin.

ASPECT MEDICO-LEGAL DE LA QUESTION

Il est arrivé que des accidents sériques graves sont survenus dans des circonstances qui ont permis de discuter la part de responsabilité du médecin.

En pratique, il convient toujours de prévenir le malade et sa famille de la possibilité d'accidents anaphylactiques. Mais comment évaluer l'opportunité d'un traitement sérothérapique ou protéinique ? Il paraît difficile de donner des règles précises valables pour tous les cas.

Cependant, si l'on compare le bénéfice thérapeutique et le risque des accidents anaphylactiques, quelques principes peuvent, semble-t-il, être formulés : ainsi la sérothérapie non spécifique n'utilisant pas d'immunsérum, ne doit pas, semble-t-il, être trop largement utilisée, même croyons-nous, lorsqu'il s'agit d'administrer le sérum per os. Nous prendrons un autre exemple où au contraire, c'est le risque des accidents qui entre en ligne de compte : nous voulons parler de la désensibilisation des asthmatiques ou des migraineux par des injections d'extraits protéiniques : il faudra toujours commencer par des doses extrêmement faibles et avoir toujours sous la main une seringue d'adrénaline et même une longue aiguille pouvant permettre une injection intracardiaque.

Quant à la sérothérapie spécifique, s'il s'agit d'un traitement curateur, aucune hésitation n'est permise, et si le médecin observe les précautions d'usage (technique de Besredka), il semble que sa responsabilité ne peut être mise en cause à l'occasion d'accidents anaphylactiques graves.

Beaucoup plus embarrassant, peut être le cas de la sérothérapie spécifique préventive : c'est le cas de la sérothérapie antitétanique chez un blessé léger. On connaît l'argument classique fondé sur la rareté du tétanos et la relative fréquence d'accidents sériques importants sinon graves; on connaît aussi la règle de prescrire cette sérothérapie toutes les fois qu'il s'agit d'un hématome sous-unguéal, d'une plaie du pied, d'une plaie souillée de terre, ou de multiples petites plaies contuses. Il est permis d'espérer aujourd'hui, que l'extension de la vaccination par l'anatoxine antitétanique évitera, de se poser la question dans certains cas.

THERAPEUTIQUE

Certaines précautions aujourd'hui courantes dans la pratique de la sérothérapie ont pour but précisément de prévenir les accidents sériques graves.

Prévention.

Avant de pratiquer l'administration de sérum, il faut toujours s'enquérir auprès du sujet s'il a déjà reçu une injection de sérum, s'il est asthmatique ou migraineux, s'il présente certaines intolérances médicamenteuses. Dans tous les cas, il faudra redoubler de précautions.

La technique de BESREDKA paraît avoir notablement diminué le nombre des accidents sériques graves : elle consiste à injecter un certain temps avant la dose jugée convenable une dose minime, ou de petites doses répétées du même sérum, afin de créer une phase réfractaire. Ainsi on pourra, avant l'injection, faire une injection préalable de 1 ou 2 cm³, ou bien faire des injections successives de 1/4, 1/2, 1 et 2 cm³. Dans les cas urgents on diluera 5 cm³ du sérum dans 50 cm³ d'eau physiologique et on injectera dans les veines toutes les deux à trois minutes : 1 puis 3, puis 10 cm³ de la solution.

L'hyposulfite de soude à 5 % (LUMIÈRE et CHEVROTIER), le carbonate de soude (SICARD et PARAF) permettraient aussi d'atténuer le risque des accidents graves.

SICARD a proposé sous le nom de topophylaxie anticolloïdoclasique, une méthode simple : elle consiste à injecter une petite quantité de sérum dans la veine du pli du coude sans relâcher le garrot immédiatement : on le desserre seulement au bout de 5 minutes. Dix minutes après, la dose complète de sérum est injectée.

Par ailleurs, les accidents paraissent moins fréquents avec un sérum vieilli et désalbuminé; mais son efficacité n'est peut-être pas toujours aussi grande. Plus intéressante nous paraît être l'utilisation de sérum spécifique provenant d'un autre animal que le cheval; en effet, il semble qu'une sensibilisation aux protéines équine explique nombre d'accidents graves: toutes les fois que cette sensibilisation sera reconnue, l'emploi de ces sérums paraît donc indiqué.

Enfin le choix de la voie d'introduction a évidemment une importance capitale; il ne faudra utiliser la voie intraveineuse qu'exceptionnellement et seulement en cas d'indication absolue.

Traitement curatif.

Dès que se manifeste un symptôme alarmant, et nous avons vu que lorsqu'il s'observe, son apparition est immédiate, il y a une indication formelle : c'est

de faire une injection d'adrénaline. On ne s'attardera pas évidemment à faire prendre au malade quelques gouttes d'adrénaline par la bouche : il faut faire une injection. La seringue et l'ampoule ont été préparées avant l'injection du sérum. A la première manifestation alarmante on fait une injection intraveineuse en commençant par une « rinçure de seringue ». Mais si le collapsus cardio-vasculaire se complète, si par conséquent la circulation est sur le point de s'interrompre, l'injection se fera intra-cardiaque. Si le cœur est arrêté, on doit introduire par cette voie 1 cm³ de la solution au 1/1000 et même répéter cette injection si elle n'a pas été efficace une première fois. Les accidents que l'on a pu attribuer à l'adrénaline ne peuvent être pris ici en considération, seule l'adrénaline pouvant éviter la mort.

Par la suite les mouvements du cœur s'étant rétablis, c'est toujours l'état cardio-vasculaire qui guidera la thérapeutique : selon les cas de nouvelles injections d'adrénaline pourront être pratiquées, seules ou associées à la caféine, la spartéine ou l'huile camphrée.

S'il s'agit surtout de manifestations pulmonaires avec dyspnée, cyanose, asphyxie imminente, l'adrénaline est encore formellement prescrite mais on lui associera l'oxygénothérapie et l'on sera prêt si les mouvements respiratoires s'arrêtent à pratiquer la respiration artificielle, manuelle, ou mieux mécanique.

Enfin si la protéine responsable du choc anaphylac-

tique grave avait été injectée au bras, dès le premier signe alarmant, il faut poser immédiatement un garrot au-dessus de l'injection pour ne le relâcher avec précaution qu'après retour à l'état normal.

En s'entourant de toutes ces précautions, d'une manière systématique, même en cas de primo injection, on restreindra au minimum tous les risques et ce sera le meilleur moyen de ne pas créer dans le public et chez les praticiens « cet état de sérumphobie » (LE-REBOULLET).

CONCLUSIONS

I. Huit observations cliniques et anatomo-pathologiques de choc anaphylactique mortel ont été réunies.

Ce sont des accidents exceptionnels, ils atteignent surtout des sujets jeunes, dont la sensibilisation aux protéines équine s'est parfois manifestée antérieurement par des crises d'asthme anaphylactique; le plus souvent cependant les circonstances de la sensibilisation ne sont pas retrouvées. Quelques auteurs insistent sur l'hypertrophie du thymus observée chez ces sujets.

II. L'aspect clinique et anatomique de ces accidents permet de distinguer schématiquement : a) un syndrome de vasodilatation splanchnique avec collapsus cardio-vasculaire; b) un syndrome de bronchoconstriction avec asphyxie aiguë; c) un syndrome d'insuffisance aiguë du cœur droit.

III. Il est certain comme le dit TERRIEN « qu'on ne doit pas jeter la suspicion sur une médication qui a fait ses preuves ». En pratique, l'existence de ces accidents exceptionnels ne peut modifier l'indication d'une sérothérapie spécifique curatrice; mais elle commande un certain nombre de précautions élé-

mentaires : telle que la technique de BESREDKA. Quant à leur thérapeutique, elle est fondée sur l'injection d'adrénaline qui doit toujours être prête lorsqu'on pratique une sérothérapie quelconque.

Vu : Le Président de Thèse,
LOEPER.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BOUGHTON (T. H.). — *Journ. Amer. med. Adsoc.*, 1919, 73 B, 1912-1915.
- BULLOWA (J. G. M.) and JACOBI (M.). — *Arch. intern. med.*, 1930, 46, 306-315.
- CORCKET. — L'année médic. de Caen et de la Basse-Normandie, 1925, 46, n° 1.
- DAVID (A.) et WILLIATTE (P.). — *Journ. des Sc. med. Lille*, 1925, 43, n° 45.
- DEAN (H. R.). — *Journ. Path. and Bact.*, 1922, 25, 305-315.
- DEROIDE (J.). — *Progrès médical* (1925, p. 1013).
- GURD (F. B.) and EMRYS-ROBERTS (E.). — *Lancet*, 1920 (1), 763-764.
- JOYCE (S. J.). — *Arch. of Intern. Med.*, 1937, 60, 974-981.
- LAMSON (R. W.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1924, 82, n° 14.
- LESNÉ et RICHET FILS (Ch.). — *Journal médical français*, (N° 2, 1923).
- LEREBoullet. — *Bullet. soci. de pediatrie* (1925), p. 108.
- MENDELOFF (M. I.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1924, 82, 1862-1863.
- PARK (W. H.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1921, 76, 109.
- SHEPPE (W. M.). — *Journ. Lab. and clin. Med.*, 1931, 16, 372-379.
- WALDBOTT (G. L.). — *Am. Journ. Dir. Child.*, 1934, 47, 41-60.
- ZISKIND (J.) and SCHATTENBERG (H. J.). — *Arch. of Intern. medic.*, 1938, 62, 813-820.

